

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°116

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en pédiatrie

par

Louis-Vincent BARATON

né le 25 mai 1976 à Fort-de-France

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2004

**UTILISATION DE L'HELIUM DANS LES
BRONCHIOLITES SEVERES A VRS**

Président : Monsieur le Professeur Rozé

Directeur de thèse : Monsieur le docteur Jean-Michel Liet

A Monsieur le Professeur J.C.Rozé,
Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.
Qu'il reçoive ici toute mon admiration pour son enthousiasme et son humilité.

A Monsieur le Professeur A.Mouzard,
Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Qu'il reçoive ici toute ma considération.

A Monsieur le Professeur D.Villers,
Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Qu'il reçoive ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.M.Liet,
Qui a été mon patient directeur de thèse,
Et qui est un exemple par ses compétences, son calme et sa gentillesse.

I)INTRODUCTION

I.1) EPIDEMIOLOGIE

I.2) PHYSIOPATHOLOGIE

I.3) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I.4) BRONCHIOLITES SEVERES

II) MATERIEL ET METHODES

II.1) CRITERES D'INCLUSION

II.2) CRITERES D'EXCLUSION

II.3) MANŒUVRES et COMANOEVRES : DESCRIPTION et MONITORAGE

- a) Manœuvres
- b) Comanoevres
- c) Autres comanoevres
- d) Surveillance
- e) Variables dépendantes secondaires et leurs définitions

II.4) ANALYSE STATISTIQUE

III) RESULTATS

IV) DISCUSSION

V) CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I) INTRODUCTION

I.1) Epidémiologie

La bronchiolite est une inflammation des bronchioles, d'origine virale, et qui touche les nourrissons de moins de deux ans en période hivernale. La bronchiolite est la première cause d'hospitalisation des enfants de moins de 6 mois dans les pays développés.

Elle est due dans 70 à 80% des cas au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (Dutau, 1999).

Le pic d'incidence des infections sévères à VRS se situe vers 2-3 mois de vie.

Un certain nombre de facteurs sont associés à la sévérité de l'infection : le sexe masculin, la promiscuité, l'exposition passive au tabac sont des facteurs augmentant le risque d'infection sévère, l'allaitement est un facteur protecteur. Par ailleurs, les enfants porteurs d'une cardiopathie, surtout compliquée d'hypertension artérielle pulmonaire, d'une pathologie pulmonaire chronique, notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, et les anciens grands prématurés sont plus à risque de développer une forme plus sévère d'infection à VRS.

I.2) Physiopathologie

Le VRS est un virus de la famille des paramyxovirus, qui est transmis par les sécrétions respiratoires ou par contact direct avec des objets contaminés. C'est un virus enveloppé, de moyenne taille (120 à 300 nm), constitué d'une seule hélice négative d'ARN non segmenté. Le VRS a deux antigènes, les glycoprotéines F (fusion) et G (attachement), les deux étant

associées à l'enveloppe du virus. C'est contre ces deux antigènes que la réponse immunitaire sera dirigée.

La protéine G intervient dans l'attachement du virus aux cellules épithéliales de l'hôte, et la protéine F facilite la fusion entre la membrane lipidique du virus et la membrane lipidique cellulaire, permettant l'insertion de l'ARN dans la cellule hôte. En outre, la protéine F promeut la fusion avec les cellules non infectées, permettant la formation d'un syncytium.

Le VRS peut infecter les cellules seulement avec la protéine F, la protéine G est moins indispensable pour le processus infectieux.

On connaît deux sous-types du virus, A et B, qui diffèrent essentiellement par des variations dans la structure de leur protéine G. Les deux sous-types circulent simultanément pendant les épidémies, et leur proportion varie. Il est admis en général qu'il n'y a pas de différence majeure de virulence entre les deux sous-types (Welliver 2003).

I.3) Anatomie pathologique

L'inflammation bronchiolaire provoque une desquamation de l'épithélium nécrotique, une production accrue de sécrétions et un œdème inflammatoire pariétal (Dutau 1999). Tous ces facteurs provoquent l'obstruction des petites voies aériennes et une augmentation majeure des résistances pulmonaires, et donc du travail respiratoire (Furfaro et al. 1994).

Pour l'heure on ne possède aucun traitement spécifique de la bronchiolite. Les traitements habituellement utilisés sont la désobstruction rhino-pharyngée, le fractionnement de l'alimentation, la kinésithérapie respiratoire, l'oxygène, les aérosols de bêta-mimétiques ou d'épinéphrine.

I.4) Bronchiolites sévères

Les bronchiolites sévères nécessitant un séjour en réanimation représentent environ 2% des hospitalisations pour bronchiolite (Hall 1999), soit environ 5 à 15 enfants par hiver à Nantes.

En cas d'insuffisance respiratoire ou d'apnées, la ventilation en pression positive nasale ou intra-trachéale est le traitement habituellement effectué. La ventilation en pression positive par sonde nasale n'a jamais fait preuve de son efficacité ni de son innocuité dans les bronchiolites sévères. La ventilation mécanique par masque est difficile chez le nourrisson, et son efficacité dans le traitement de la bronchiolite n'a pas été démontrée.

Quant à la ventilation par sonde intra-trachéale, elle est bien sûr efficace dans l'insuffisance respiratoire grave. Toutefois, elle présente de nombreux effets secondaires. La stimulation des voies aériennes par la sonde augmente les sécrétions trachéo-bronchiques et le risque de bronchospasme, ce qui est un facteur d'aggravation de la bronchiolite (Andersen 1998). Elle augmente également le risque de surinfection bactérienne nosocomiale en supprimant la barrière glottique et en diminuant l'efficacité de la toux (Fayon et al. 1997). Elle peut provoquer des lésions laryngo-trachéales, d'un simple œdème à une sténose nécessitant une correction chirurgicale complexe. Les sécrétions peuvent l'obstruer et entraîner un arrêt respiratoire. Enfin il a été montré chez l'adulte que la ventilation assistée sur sonde endotrachéale était source d'inconfort et d'anxiété pour le patient (Hotchkiss et Marini 1998). La ventilation mécanique par sonde endotrachéale constitue la seule méthode d'assistance respiratoire qui permette un repos complet des muscles respiratoires, et c'est parfois la seule mesure permettant de sauver un malade en insuffisance respiratoire. Mais elle peut s'avérer de réalisation difficile au cours de la bronchiolite sévère en raison de l'obstruction des bronchioles; cette obstruction oblige à une ventilation avec une forte pression de crête, d'où

un risque de barotraumatisme. Et toute ventilation mécanique nécessite l'emploi d'un matériel coûteux (respirateur, appareils de surveillance, gaz sanguins,...).

Ainsi toute mesure permettant d'éviter le recours à la ventilation en pression positive dans les bronchiolites sévères serait la bienvenue.

C'est pourquoi **nous avons réalisé un essai clinique randomisé en aveugle dans le but de vérifier si l'administration d'hélium permettait de prévenir un certain nombre de ventilations mécaniques chez des nourrissons souffrant d'une bronchiolite sévère due au VRS.**

II) MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, multicentrique, en aveugle. La variable dépendante principale est la ventilation mécanique en pression positive par voie naso-pharyngée ou endo-trachéale.

Un bénéfice direct pour les enfants est attendu, car on recherche une méthode permettant d'éviter les complications potentielles d'une intubation et d'une ventilation en pression positive par voie nasopharyngée ou endo-trachéale. En cas d'aggravation des besoins en oxygène, la ventilation mécanique a été toutefois choisie pour ne pas courir le risque d'un arrêt cardiorespiratoire.

A Nantes, l'étude s'est déroulée dans le service de réanimation pédiatrique, avec une surveillance médicale et paramédicale continue, après accord du CCPPRB de Nantes.

La question principale de l'étude est de vérifier si l'administration d'hélium permet de prévenir un nombre significatif de ventilation en pression positive par sonde naso-pharyngée ou endo-trachéale chez des nourrissons souffrant d'une bronchiolite sévère à VRS.

II.1) Critères d'inclusion

Tous les patients admis en réanimation pédiatrique pour une bronchiolite sont considérés comme éligibles pour cette étude. Pour être inclus, ils doivent répondre à tous les critères suivants :

1. enfant âgé de moins de 9 mois, pesant moins de 10kg;
2. diagnostic de bronchiolite basé sur la présence d'au moins deux des critères suivants:
tachypnée, tirage, sifflement à l'auscultation, distension pulmonaire à la radiographie pulmonaire;
3. première bronchiolite;
4. signe d'insuffisance respiratoire (ex. $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$, $\text{SpO}_2 < 92 \%$ à l'air ambiant ou $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mm Hg}$) justifiant une surveillance aux soins intensifs;
5. radiographie pulmonaire compatible avec le diagnostic de bronchiolite (distension pulmonaire, atélectasies, pas de pneumopathie alvéolaire systématisée);
6. présence de VRS dans les sécrétions rhinopharyngées (test rapide: Abbott TESTPACK® VRS, Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois). Test contrôlé par immunofluorescence. Les enfants présentant un autre virus en immunofluorescence ont été conservés dans l'étude si le test rapide pour le VRS était positif.
7. accord des parents (cet accord pouvait initialement être uniquement oral, mais il a impérativement été confirmé par écrit dans les 48 heures par l'un des deux parents ou un tuteur légal en signant le formulaire de consentement).

II.2) Critères d'exclusion

Les patients éligibles qui présentent l'un des critères suivants sont d'emblée exclus de l'étude (exclusion a priori; un seul critère suffit pour exclure un patient):

1. enfant déjà intubé (intubation naso-pharyngée ou endo-trachéale);
2. enfant déjà sous ventilation mécanique au masque ou par sonde naso-pharyngée ou endo-trachéale;
3. délai après entrée dans le service de réanimation dépassant 8 heures;
4. indication posée pour un traitement par ribavirine;
5. pneumothorax ou pneumo médiastin;
6. mucoviscidose;
7. cardiopathie cyanogène non corrigée ou décompensation cardiaque d'une cardiopathie;
8. myopathie et maladie neuromusculaire;
9. manifestations respiratoires d'une allergie aux protéines bovines;
10. dysplasie broncho-pulmonaire
11. refus d'inclusion dans l'étude de la part des parents ou du tuteur;
12. refus d'inclusion de la part du médecin traitant.

II.3) Manœuvres et comanœuvres: description et monitoring

a) Manœuvres: hélium, azote et cagoule

Les enfants inclus sont distribués par randomisation dans l'un des deux groupes A ou B, après accord des parents et détection du VRS dans les sécrétions rhinopharyngées. Les enfants du groupe A reçoivent le gaz contenu dans une bouteille A et les enfants du groupe B reçoivent le gaz contenu dans une bouteille B. Les bouteilles A et B contiennent soit 21% d'oxygène et de l'azote, soit 21% d'oxygène et de l'hélium. Le contenu des bouteilles A et B est inconnu des parents et des soignants, ce qui permet l'aveugle. Le temps zéro correspond au positionnement des enfants dans la cagoule.

Les données de base recueillies au temps zéro étaient: le numéro de dossier du patient, la date de naissance, le terme de naissance, c'est-à-dire la durée de la grossesse (en semaines), le sexe, l'origine ethnique (asiatique, caucasien, africain), le poids (en kg), les antécédents médicaux, la notion d'asthme chez les parents, la notion de tabagisme chez les parents, la date du début des symptômes (rhinorrhée, toux, respiration sifflante), les dates et heures d'entrée à l'hôpital, aux soins intensifs et dans l'étude, les scores RDAI, PRISM et PELOD (Leteurtre et al. 2003) à l'entrée dans le service et à l'entrée dans l'étude (ces scores sont détaillés en annexe; le score RDAI est une échelle clinimétrique conçue et validée pour évaluer la gravité de la dyspnée au cours d'une maladie obstructive pédiatrique, le PRISM est un score de gravité de l'état général d'un enfant admis en réanimation pédiatrique et le PELOD est un score d'insuffisance poly viscérale).

Les produits A et B sont administrés par l'intermédiaire d'une cagoule. Il s'agit d'un sac en plastique transparent dans lequel circule un flux continu de gaz humidifiés. La cagoule recouvre entièrement la tête des enfants, elle est maintenue par un lien qui doit être resserré

régulièrement pour éviter les fuites, et permettre à la cagoule de se gonfler. L'épuration du CO₂ est assurée par le débit continu de gaz à au moins 9L/min. Elle permet d'obtenir des concentrations de gaz beaucoup plus stables qu'une cage faciale de Hood (Morneau et al. 2000), et semble plus fiable que des lunettes nasales ou un masque facial. Enfin la cagoule n'augmente pas les sécrétions rhino-pharyngées, et permet un meilleur confort pour les enfants.

Toutefois, ce système est difficilement utilisable chez des enfants de plus de 10kg; c'est pourquoi les enfants de plus de 10 kg étaient exclus de l'étude.

Après aspiration nasale, les enfants sont donc placés sous une cagoule dans laquelle circule un mélange humidifié contenant de l'oxygène et du mélange gazeux (hélium/O₂ ou air), à un débit total de 9 à 15 L/min. La FiO₂ de départ est celle que recevait le patient avant son inclusion, mais elle est abaissée le plus vite possible tant que le patient le tolère et parvient à maintenir sa SpO₂ > 92%, ceci afin d'augmenter le pourcentage du gaz A ou B reçu. Par la suite, au cours des premiers 24 heures de traitement, les concentrations d'O₂ et du mélange gazeux (hélium/O₂ ou air), sont ajustées en fonction des besoins du patient, l'objectif étant de continuer à lui offrir (en cas d'inclusion éventuelle dans le groupe hélium), la concentration en hélium (FiHe) la plus élevée possible tout en lui garantissant une oxygénation satisfaisante. Le sevrage du mélange gazeux (hélium/O₂ ou air), n'est pas commencé avant 24 heures de traitement. La cagoule est cessée en même temps que le mélange gazeux (hélium/O₂ ou air). La cagoule et le mélange gazeux à l'étude sont retirés dès que les besoins en oxygène (FiO₂) sont < 25%. Ils sont remis si les besoins en oxygène sont de nouveau > 25%, ou que le score RDAI est supérieur à 3.

b) Comanoeuvres

Oxygène

Dans les deux groupes, la FiO₂ est délivrée pour obtenir une saturation mesurée chez l'enfant par oxymètre de pouls (SpO₂) $\geq$ 92%. Lors de l'admission aux soins intensifs, l'enfant reçoit initialement la même FiO₂ que celle donnée dans le service d'où il vient (à défaut de renseignements, il a reçoit 40% d'oxygène). Si besoin est, les apports d'oxygène sont augmentés pour obtenir une SpO₂ $\geq$ 92%, jusqu'à une FiO₂ de 100% si nécessaire. Un sevrage en O₂ est débuté dès que la SpO₂ dépasse 95% pendant plus de deux heures consécutives. La FiO₂ est alors diminuée de 5% à 10% toutes les 15 minutes jusqu'à 21% tant que la SpO₂ se maintient au-dessus de 95%.

Critères d'intubation

La ventilation mécanique en pression positive, par voie naso-pharyngée ou endo-trachéale, est la variable dépendante principale (critère d'évaluation) de cet essai clinique.

Les réanimateurs pédiatres investigateurs de l'étude se sont entendus par méthode de Delphes (Jones et Hunter 1995) pour adopter les critères suivants pour initier une ventilation mécanique en pression positive, en se basant sur les résultats d'un essai clinique déjà publié (Guerguerian 1999) et en s'inspirant des données de la littérature (Furfaro et al. 1994)

1-épuisement clinique : arrêt respiratoire imminent ou apnée grave faisant suite à une détresse respiratoire significative ;

2-hypoxie : SpO₂ < 92% avec FiO₂ >90% ;

3-acidose respiratoire décompensée : PCO₂ > 70 mm Hg avec pH < 7,25.

La présence d'un seul de ces critères suffit pour justifier une ventilation mécanique en pression positive, quel que soit le délai après inclusion dans l'étude. La décision de l'intubation revient au médecin responsable de l'enfant.

c) Autres comanœuvres

Certaines comanœuvres sont employées en suivant les recommandations d'Adcock et al. (1998) dans le but de standardiser les soins donnés aux cas de bronchiolite. Un antibiotique est administré uniquement aux cas présentant des signes d'appel évoquant une surinfection bactérienne (température rectale > 39 °C, compte de globules blancs >15000, otite associée, suspicion de pneumonie ou d'état septique, etc.); l'antibiotique est cessé 48 à 72 heures plus tard si aucune bactérie n'est isolée dans les cultures (hémoculture, urine, éventuellement sécrétions endotrachéales et liquide céphalorachidien). L'inhalation d'un broncho-dilatateur (salbutamol, épinéphrine) peut s'avérer efficace dans certains cas de bronchiolite; des traitements inhalés avec ces produits ont été réalisés chez les patients qui ont répondu clairement à une tentative thérapeutique (ces traitements ont été administrés sans retirer la cagoule). Au moment de la randomisation tous les enfants ont une aspiration des sécrétions nasales avec du sérum physiologique; cette comanœuvre est répétée au besoin. Les enfants sont gardés à jeun au moins pendant 4 heures; cette mesure est maintenue tant qu'un risque d'intubation n'est pas définitivement écarté. En attendant la réalimentation orale, les patients sont perfusés avec un soluté glucosé (G5%) salé (0,25% à 0,9%) administré aux besoins de base (besoins d'entretien), soit 4 mL/kg/h.

Le transfert de l'enfant hors des soins intensifs a lieu après amélioration clinique.

d) Surveillance

La surveillance para clinique est réalisée à l'aide d'un cardioscope, d'un appareil oscillométrique permettant une mesure intermittente de la pression artérielle et d'un oxymètre de pouls (saturomètre transcutané).

Les prélèvements sanguins prévus dans l'étude correspondent aux prises de sang normalement réalisées en cas de bronchiolite grave; ces prises de sang sont faites par méthode capillaire. Les

prélèvements sont faits au T0 (temps zéro), T2h (2e heure), T4h, T8h puis T24h, pour surveiller le pH, la PCO₂ et la PO₂.

Le pourcentage d'oxygène (FiO₂) et la proportion d'hélium (ou d'air) administrés (FiHe= 100-FiO₂%) sont relevés toutes les heures tant que le patient est sous cagoule.

e) Variables dépendantes secondaires et définitions

Score clinique de gravité RDAI – Pour apprécier l'efficacité d'un traitement par épinéphrine sur le wheezing des nourrissons, Lowell et al. (1987) ont mis au point un score clinique (voir annexe) largement repris par la suite dans les différentes études cliniques sur la bronchiolite du nourrisson, score qui se dénomme RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument).

Le RDAI est calculé aux temps T0 (temps zéro), T30 (30 minutes plus tard), T2h, T4h, T8h, T24h, puis deux fois par jour tant que l'enfant se trouve dans le service de réanimation.

Gaz sanguins – PH, PCO₂, PO₂, sont prélevés à T0, T2h, T4h, T8h, et T24h.

Signes vitaux – La fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la température et la tension artérielle sont été relevées chaque heure.

SpO₂-La spO₂ et la FiO₂ sont relevées chaque heure.

Durée du jeûne-Tous les enfants inclus dans l'étude sont gardés à jeun tant qu'ils sont à risque de devoir nécessiter une intubation. Nous avons considéré que l'alimentation était vraiment reprise à partir du moment où elle n'était plus interrompue et que le patient recevait au moins 5 ml/h en alimentation par sonde gastrique ou par biberons.

Durée des traitements- Durée de ventilation mécanique, de séjour dans le service des soins intensifs pédiatriques.

Réactions adverses-Incidents survenus et mortalité éventuelle au cours du séjour dans le service de réanimation.

Les données de base suivantes ont été recueillies : nombre de patients dans chaque groupe, notion d'asthme ou de tabagisme chez un des deux parents, antécédent de prématurité, sexe, origine ethnique, âge, nombre de nouveau-nés âgés de moins de 28 jours, poids, durée des symptômes et durée de l'hospitalisation avant l'inclusion dans l'étude, délai d'inclusion après l'admission en réanimation, présence d'une co-infection virale ou bactérienne, et les données cliniques et para cliniques recueillies au temps TO.

Toutes ces données ont été notées dans le livret d'observation prévu à cet effet.

II.4) Analyse statistique

La randomisation a été faite par les nombres aléatoires

Analyse primaire- Elle a comparé dans les deux groupes le taux d'enfants ayant reçu une ventilation en pression positive, cette comparaison a été faite par le test exact de Fischer en raison du petit nombre de patients.

Analyses secondaires- Nous avons comparé l'évolution des scores de gravité et des différents paramètres relevés de façon répétée par analyse pour mesures répétées (SPSS) ; les autres données ont été comparées en utilisant le test t de Student.

L'hypothèse H0 était que l'on ne trouvait pas de différence statistiquement significative entre le taux d'intubation des patients traités par hélium et celui des nourrissons du groupe témoin. Le calcul de la taille de l'échantillon a été fait avec le logiciel Instat. Les critères de signification retenus sont une erreur alpha de 0.05 pour un test bilatéral et une erreur bêta de

0.2. Nous pensions que 15% environ des patients du groupe expérimental et 65% des patients du groupe contrôle auraient à subir une ventilation en pression positive (différence de 50 %).

Il fallait alors inclure 18 patients dans chaque groupe de l'essai clinique pour disposer d'un échantillon susceptible de démontrer une différence significative.

Dans l'essai clinique de Guerguérien et al. (1999) qui portait sur l'efficacité de la ribavirine comme traitement de la bronchiolite chez les enfants intubés, il a été observé une attrition de 5% (2 cas sur 44 patients). On s'attendait donc à ce que l'attrition dans le présent essai soit $\leq$ 5%. Lachin (1981) propose l'équation suivante pour calculer la taille d'un échantillon en tenant compte de l'attrition : $n(\text{corrigé}) = n / (1 - R^2)$ où $n = 18$ et $R = 5\%$. On obtient donc un n corrigé de 40 cas (20 dans chaque groupe).

III) RESULTATS

Au total, 39 enfants ont été inclus dans 4 centres. Ce mémoire s'intéresse uniquement aux enfants qui ont été inclus à Nantes.

En trois ans, huit enfants ont été inclus à Nantes, quatre enfants dans le groupe témoin, et quatre dans le groupe hélium.

Ces enfants sont tous d'origine caucasienne, et comparables pour le sexe, le terme de naissance, l'âge à l'inclusion, le poids, la durée d'évolution de la bronchiolite et la durée de l'hospitalisation au moment de l'inclusion, le délai d'inclusion dans l'étude après l'admission en réanimation (voir tableau 1).

Tableau 1- Caractéristiques des enfants à l'inclusion

INITIALES	CAI	KIZ	WEN	MOS	DOU	CRE	GEN	HAU
ATCD ASTHME	O	N	O	O	O	N	N	N
ATCD TABAC	N	N	O	N	O	N	O	O
AGE (MOIS)	2	1	0.6	1	2	1	1	0.3
SEXE	M	M	F	M	M	F	F	F
TERME (SA)	30	40	40	31	31	37	40	40
DATE	4	3	2	2	4	2	2	2
DEBUT MALADIE (J)								
DUREE	2	0	0	0	3	2	1	15
HOSPITALISATION AVANT INCLUSION (J)								
TPS USI	5	1	2	0	1	2	1	1
AVANT INCLUSION (H)								
POIDS (KG)	3	3.7	3.8	2.7	2.6	2.8	4.2	3.5
PRISM T0	15	9	10	4	10	6	9	13
PELOD T0	0	0	0	0	0	0	0	0
RDAI T0	6	11	7	5	7	7	6	10

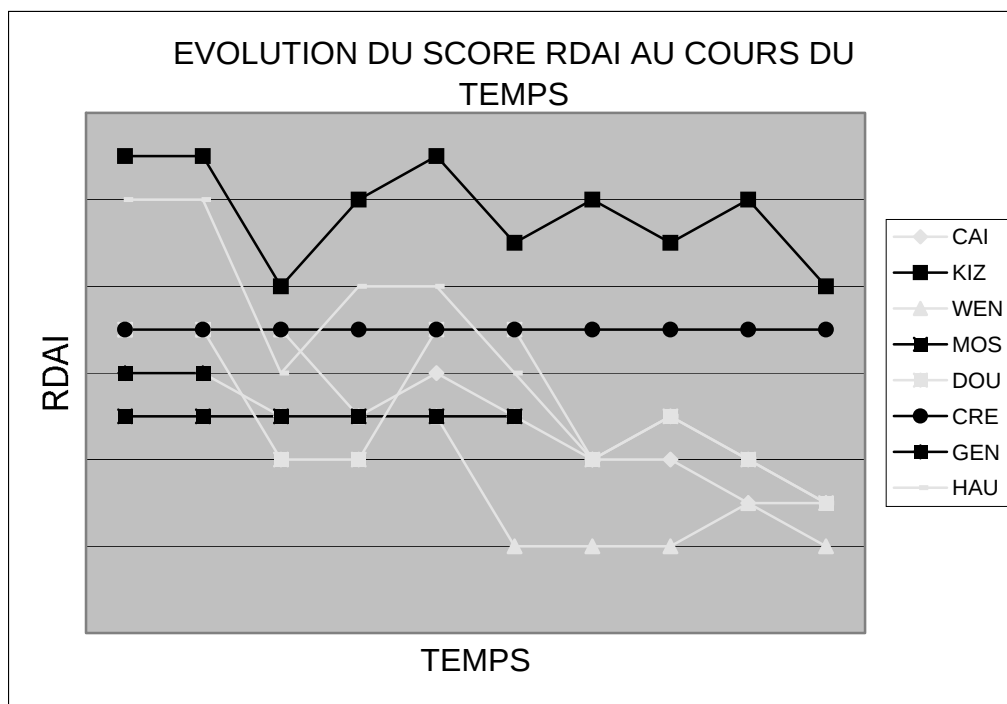
INITIALES	CAI	KIZ	WEN	MOS	DOU	CRE	GEN	HAU
FC T0 (bat/min)	115	182	162	155	159	162	131	163
TAS T0 (mm hg)	114	100	115	85	99	101	133	98
FR (cycles/min)	58	51	64	57	52	54	45	83
SAO2 T0 (%)	98	94	95	92	98	94	90	93
FIO2 T0 (%)	32	35	23	28	40	42	50	38
PH T0	7.29	7.21	7.25	7.3	7.27	7.34	7.1	7.34
PCO2 T0 (mm hg)	71	75	54	58	70	65	78	50
TYPE GAZ (H)	B	A	B	A	B	A	A	B

De même, les données recueillies à l'entrée n'objectivent pas de différence significative pour les scores RDAI, PRISM, PELOD, la SpO2, la FiO2, la PO2, la PCO2, le pH sanguin, les fréquences cardiaque et respiratoire.

Deux enfants du groupe A ont été intubés pour ventilation en pression positive pour épuisement, alors qu'aucun enfant du groupe B n'a nécessité d'intubation, cette différence n'est pas significative sur le plan statistique avec un test exact de Fischer calculé à 0.2.

Il n'y a pas de différence significative pour les durées d'hospitalisation en soins intensifs, ni la durée du jeûne. L'évolution du score RDAI est figurée pour chaque enfant sur le schéma 1.

SCHEMA 1 : RDAI AU COURS DU TEMPS

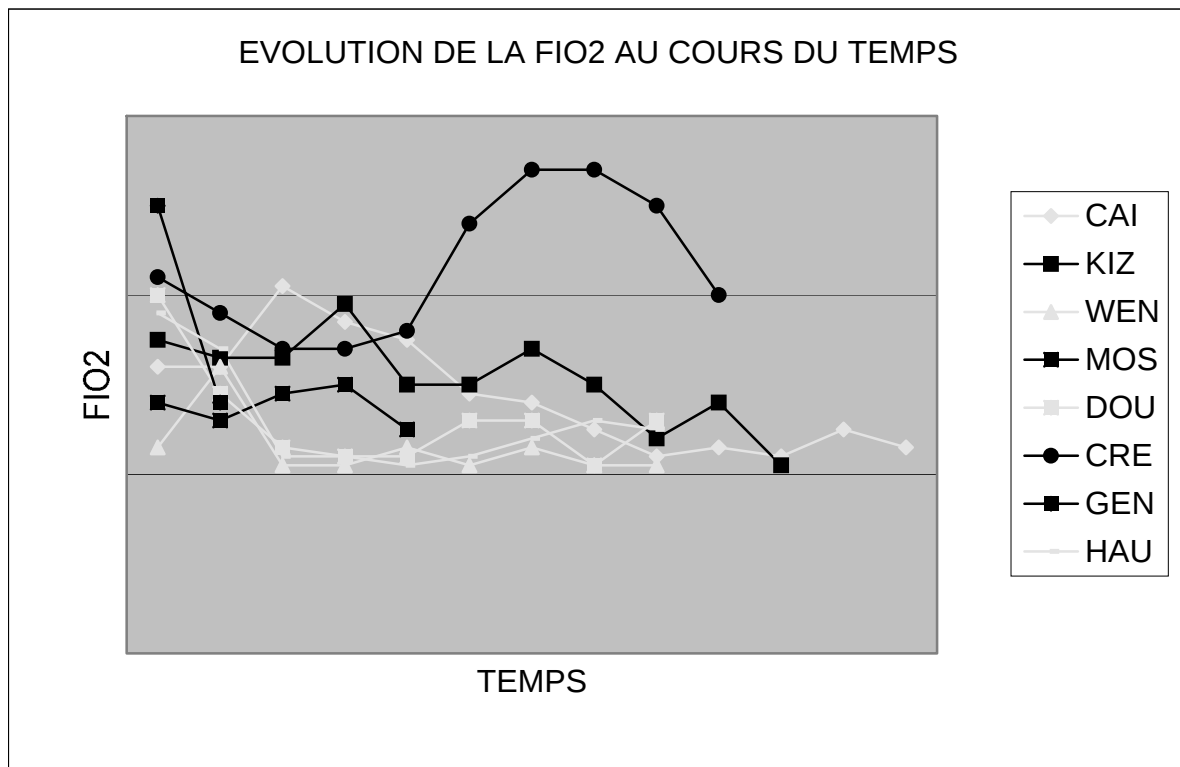


Sur le schéma 1, les enfants du groupe A sont figurés en noir, ceux du groupe B en gris ; les enfants « MOS » et « GEN » sont les 2 enfants intubés.

On observe une différence significative du score RDAI en faveur du groupe B ($p=0.029$).

De même, on observe une différence significative en faveur du groupe B pour la FiO_2 ($p=0.056$), comme figuré sur le schéma 2, et de la PCO_2 ($p=0.045$) ; en revanche, on n'observe pas de différence significative pour le pH sanguin, et les fréquences respiratoire et cardiaque.

SCHEMA 2 : EVOLUTION DE LA FIO2 AU COURS DU TEMPS



Sur le schéma 2, les enfants du groupe A sont en noir, ceux du B en gris.

La médiane du sevrage en gaz pour le groupe A est de 72 heures, celle du groupe B est de 39 heures, la durée médiane d'hospitalisation en réanimation est de 3,5 jours pour le groupe A, 3 pour le groupe B, la durée médiane de jeûne de 1,5 jour pour le groupe A et 1 pour le B (tableau 2).

Tableau 2- Evolution en USI

INITIALES	CAI	KIZ	WEN	MOS	DOU	CRE	GEN	HAU
DUREE GAZ (H)	63	86	35	20	46.5	72	1.5	39
VENTILATION	N	N	N	74H	N	N	60H	N
PRESSION +								
JEUNE (J)	2	2	1	1	1	2	1	1
DUREE USI (J)	4	3	2	7	3	3	4	3

IV) DISCUSSION

L'hélium est un gaz inerte qui n'interagit pas avec les tissus vivants et qui n'a pas de toxicité propre. Sa densité est plus faible que celle de l'azote et de l'oxygène : 0.178g/L (0°C, 1 atmosphère) pour l'hélium contre 1.251 g/L pour l'azote soit 7 fois plus. De ce fait, un mélange à 80% d'hélium et 20% d'oxygène a une densité égale environ au tiers de celle de l'air. Donc, selon la loi de Poiseuille qui détermine la résistance à l'écoulement d'un gaz à travers d'un orifice, ce mélange a une résistance à l'écoulement égale au tiers de celle de l'air : $R = \{(h \times l) \div (\pi \times r^4)\}$, où R = résistance, h = densité du gaz, l = longueur du conduit, et r = rayon du conduit. Les unités Reynolds expriment le rapport entre les propriétés kinétiques et visqueuses d'un gaz ou d'un mélange gazeux.

Ce rapport permet de prédire si un flux gazeux sera turbulent ou laminaire dans un tube donné, le flux devenant généralement turbulent lorsque le nombre de Reynolds dépasse 2000 Unités Reynolds (Gluck et al. 1990). L'équation permettant de calculer le nombre de Reynolds est la suivante:

$$Re = \{(r \times v \times d) \div \mu\}$$

où Re = nombre de Reynolds, r = densité du gaz, v = vitesse de l'écoulement, d = diamètre du conduit et μ = viscosité du gaz. Le nombre de Reynolds de l'air dans les voies aériennes d'un patient en difficulté respiratoire et tachypnéique ("high flow condition") comme un asthmatique en crise se chiffre entre 2100 et 2500 U (Gluck 1990). La faible densité de l'hélium et son coefficient de viscosité dynamique plus élevé permettent de diminuer le nombre de Reynolds et en pratique, de transformer un tel flux turbulent en un flux laminaire, ce qui diminue beaucoup le travail ventilatoire nécessaire aux échanges gazeux. Le gaz carbonique (CO₂) diffuse également 3 à 4 fois plus vite dans un mélange O₂/He que dans un mélange O₂/azote (Christopherson et Hlastala 1982).

Un effet bénéfique du mélange O₂/He a été rapporté dans des cas d'obstruction des voies aériennes supérieures (Tobias 1997). Il y a peu d'études sur l'hélium comme traitement de la bronchiolite, mis à part quatre séries de cas (Paret et al. 1996, Hollman et al. 1998, Gross et al. 1999, Martinon-Torres et al. 2002). Une étude de Gross et al. (1999) faite chez des nourrissons ventilés suggère que le mélange O₂/He diminue le gradient alvéolo-artériel en oxygène.

Et Martinon-Torres et al. (2002) ont comparé l'hélium à l'épinéphrine en aérosols dans le traitement de la bronchiolite, et mettent en évidence une amélioration des scores cliniques et une moindre durée d'hospitalisation en réanimation chez les enfants traités par hélium. Toutefois l'efficacité en terme de prévention de la ventilation en pression positive n'a pas été testée, et la méthode d'inclusion était discutable. En effet les enfants du groupe hélium et ceux du groupe témoin ont été inclus à des périodes différentes et ne présentaient pas les mêmes caractéristiques à l'inclusion. Les auteurs de cette dernière étude suggéraient d'ailleurs eux-mêmes qu'il serait intéressant d'effectuer d'autres essais afin de préciser cet effet thérapeutique de l'hélium. Il existe donc plusieurs données qui suggèrent que l'hélium puisse constituer un traitement intéressant de la bronchiolite sévère, d'où l'essai clinique que nous avons effectué.

Si le groupe B correspond au groupe hélium, les résultats observés sur les enfants inclus à Nantes suggèrent que l'administration d'hélium par voie inhalée dans les bronchiolites sévères à VRS puisse d'une part permettre de diminuer le recours à la ventilation en pression positive, et d'autre part diminuer les apports d'oxygène nécessaires, la détresse respiratoire et la capnie. On peut penser que l'hélium a effectivement une action de diminution du travail respiratoire, en raison de son mode d'action connue, et parce que les enfants intubés dans le groupe témoin l'ont été pour épuisement.

A l'inverse, si le groupe B est le groupe témoin, l'hélium aurait un effet délétère sur les nourrissons présentant une détresse respiratoire dans le cadre d'une bronchiolite sévère, sans que l'on n'ait retrouvé d'explication physiopathologique vraisemblable.

Les résultats présentés nécessitent d'être complétés. Les enfants inclus à Nantes constituent en effet une faible population, avec des différences non significatives.

Aussi il est nécessaire d'attendre le résultat final de cette étude multicentrique pour espérer pouvoir conclure que l'hélium diminue le recours à l'intubation dans les bronchiolites sévères à VRS du nourrisson.

V) CONCLUSION

Les résultats préliminaires de cet essai clinique ne concernent que huit patients hospitalisés en réanimation pour bronchiolite sévère. On observe toutefois une différence en ce qui concerne l'objectif principal, c'est-à-dire le recours à la ventilation en pression positive. Cette différence n'est pas significative statistiquement en raison du faible nombre de patients. De même, des différences sont observées entre les deux groupes dans l'évolution des besoins en oxygène, du score de détresse respiratoire, et de la capnie.

Ces résultats très intéressants pour le traitement par hélium des bronchiolites sévères à VRS sont à confirmer par la levée de l'aveugle et par les résultats des autres centres.

BIBLIOGRAPHIE

1. Furfaro S, Gauthier M, Spier S. Bronchiolite grave. In: Lacroix J, Gauthier M, Beaufils F, éd. Urgences et soins intensifs pédiatriques. Paris: Doin, 1994:447-62.
2. Dutau G. Bronchio-alveolitis in infants. Diagnosis and treatment. Rev. Prat. 1999 Apr 1;49(7):777-782.
4. Welliver R.C. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. Pediatr. Infect. Dis. J. 2003 Feb;22 (2 Suppl.):S6-10; discussion S10-2. Review.
5. Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. Thorax 1998;53:302-7.
6. Fayon M, Tucci M, Lacroix J, et al. Nosocomial bacterial pneumonia and tracheitis in pediatric intensive care: A prospective study. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:162-9.
7. Hotchkiss JR, Marini JJ. Noninvasive ventilation: An emerging supportive technique for the emergency department. Ann Emerg Med 1998;32:470-9.
8. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. Chest 1990;98:693-98.
9. Christopherson SK, Hlastala MP. Pulmonary gas exchange during altered density gas breathing. J Appl Physiol 1982;52:221-7.
10. Tobias JD. Heliox in children with airway obstruction. Pediatr Emerg Care 1997;13(1):29-32.
11. Gross M, Spear R, Peterson B. Helium-oxygen mixture decreases intrapulmonary shunting in mechanically ventilated children with bronchiolitis. Crit Care Med 1999;27(1):A163.
12. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. Crit Care Med 1998;26(10):1731-6.
13. Paret G, Dekel B, Vardi A, Szeinberg A, Lotan D, Barzilay Z. Heliox in respiratory failure secondary to bronchiolitis: A new therapy. Pediatr Pulmonol 1996;22:322-3.

14. Anderson M, Svartengren M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):524-8.
15. Morneau S, Sznajder Y, Masri C, et al. PEEP, FiO₂, FiHe and FeCO₂ in critically ill infants with severe bronchiolitis receiving helium by a plastic inflatable head hood. 3rd World Congress on Pediatric Intensive Care. Montréal: 2000.
16. Morneau S, Chaïbou M, Gauvin F, et al. Stability of peep and FiO₂ delivered with a plastic inflatable head hood. 3rd World Congress on Pediatric Intensive Care. Montréal: 2000.
17. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel M, Farrell CA, Lacroix J. A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial of ribavirin in children mechanically ventilated for a bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829
18. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials* 1981;2:93-113.
19. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):739-44.
20. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *Br Med J* 1995;311:376-80.
21. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79(6):939-45.
22. Leteurtre S, Duhamel A, Gauvin F, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score. Use of two strategies. *Med Decision Making* 1999;19:399-410.
23. Martinon-Torres F., Rodriguez-Nunez A., Martinon-Sanchez J.M. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002 Jan; 109 (1): 68-73.

Annexe 1:score PRISM (Pollack et al. [39])

Variable		<1 yr	≥1 yr	Points	Day0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Respiratory rate/min		0 (apnea)	0 (apnea)	5	—	—	—	—	—	—	—
		61-90	51-70	1							
		>90	>70	5							
Cardiac rate /min		>160	>150	4	—	—	—	—	—	—	—
		<90	<80	4							
Systolic BP (mm Hg)		>160	>200	6	—	—	—	—	—	—	—
		130-160	150-200	2							
		55-65	65-75	2							
		40-54	50-64	6							
		<40	<50	7							
Variable		All age		Points	Day 0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Diastolic BP (mm Hg)		>110		6	—	—	—	—	—	—	—
Glasgow coma score*		<8		6	—	—	—	—	—	—	—
Pupillary reaction		unequal or dilated		4	—	—	—	—	—	—	—
		fixed and dilated		10							
PaO ₂ /FiO ₂ ratio **		200-300		2	—	—	—	—	—	—	—
		<200		3							
PaCO ₂ (torr)***		51-65		1	—	—	—	—	—	—	—
		>65		5							
Bicarbonates: mmol/L		<16		3	—	—	—	—	—	—	—
		>32		3							
PT/PTT		1.5 x contrôle		2	—	—	—	—	—	—	—

Potassium: mmol/L = mEq/L	...<3.0	5	—	—	—	—	—	—
	3.0-3.5	1						
	6.5-7.5	1						
	>7.5	5						
Total calcium: mmol/L (mg/dL)	...<1.75 (7.0)	6	—	—	—	—	—	—
	1.75-2 (7.0-8.0)	2						
	3-3.75 (12.0-15.0)	2						
	>3.75 (15.0)	6						
Glucose: mmol/L (mg/dL)	 <2.22 (40)	8	—	—	—	—	—	—
	2.22-3.33 (40-60)	4						
	13.88-22.22 (250-400)	4						
	>22.22 (400)	8						
Bilirubine totale: mmol/L (mg/dL)	>50 (3.5)	6	—	—	—	—	—	—

PRISM score

TOTAL: — — — — — — —

Annexe 2 : Score PELOD (pediatric logistic organ dysfunction): score de gravité validé auprès d'enfants hospitalisés dans des services de réanimation pédiatrique par Leteurtre et al. [40]

Systèmes	Points de sévérité par système			
	0	1	10	20
I) SYSTEME RESPIRATOIRE:				
– PaO ₂ /FiO ₂ ratio (mm Hg)	>70 et	–	≤70 ou	–
– PaCO ₂ (mm Hg or KPa)	≤90 (11.7) et	–	>90 (11.7)	–
– ventilation mécanique	Non	oui	–	–
.....				
2) SYSTEME CARDIOVASCULAIRE:				
– Fréquence (battements/minute)				
• <12 ans	195	–	>195	–
• >12 ans	150 et	–	>150 ou	–
– Tension Artérielle systolique (mm Hg)				
• <1 mois	>65	–	35-65	<35
• (1 mois-1 an(	>75	–	35-75	<35
• (1 an-12 ans(	>85	–	45-85	<45
• > 12 ans	>95	–	55-95	<55
.....				
3) SYSTEME NEUROLOGIQUE:				
– score*** de Glasgow	12-15 et	7-11	4-6 ou	3
– reaction pupillaire	réactives		Fixées	
.....				
4) SYSTEME HEPATIQUE:				
– ALT or SGOT (UI/L)	<950 et	> 950 ou	–	–
– Temps de prothrombine (% du controle)	<60	>60	–	–
.....				

5) SYSTEME RENAL:

– Creatinine (mmol/L or mg/dL)

• <7 jours	<140 (1.59)	–	>140 (1.59)	–
• (7 jours-1 an(	<55 (0.62)	–	>55 (0.62)	–
• (1 an-12 ans(	<100 (1.13)	–	>100 (1.13)	–
• >12 ans	<140 (1.59)	–	>140 (1.59)	–

6) SYSTEME HEMATOLOGIQUE:

–globules blancs (x 10 ⁹ /L)	>4.5 et	1.5-4.4 ou	<1.5 ou	–
– Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	>35	<35	<35	–

* On retient la valeur la pire si les valeurs sont mesurées plusieurs fois par jour.

** Ventilation invasive ou non-invasive.

*** Si le patient est sedate ou paralysé, on prendra le score de Glasgow avant la sédation.

Annexe 3 : Le RDAI (respiratory distress assessment instrument), un score d'évaluation clinique de la détresse respiratoire [33].

						Pointage
RDAI: points	0	1	2	3	4	maximum
Sifflement:						
– sifflement expiratoire	aucun	En fin d'expiration	1/2	3/4	Pendant toute l'expiration	4
– sifflement inspiratoire	aucun	Partie de l'inspiration	Toute l'inspiration	-	-	2
– étendu du sifflement	aucun	≤ 2/4 quadrants pulmonaire	≤ 3/4 quadrants pulmonaire	-	-	2
Tirage:						
– supraclaviculaire	aucun	léger	net	important	-	3
– intercostal	aucun	léger	net	important	-	3
– souscostal	aucun	léger	net	important	-	3
Total:						
<i>sifflement plus tirage: 0 à 17</i>						

Le maximum de points pour le sifflement (wheezing) est de 8 points et pour le tirage, de 9 points. Le score total RDAI est obtenu en additionnant les 2 résultats.

NOM : BARATON

PRENOM : Louis-Vincent

TITRE

UTILISATION DE L'HELIUM DANS LES BRONCHIOLITES SEVERES A VRS

RESUME

La bronchiolite représente un problème de santé publique en période hivernale, elle est la première cause d'hospitalisation des enfants de moins de six mois dans les pays développés. Le Virus Respiratoire Syncytial est la cause de 70% des bronchiolites. Il n'existe pas de traitement spécifique. Les bronchiolites sévères, qui représentent 2% des hospitalisations pour bronchiolite, nécessitent parfois l'intubation trachéale. Or celle-ci est très efficace mais non dénuée d'effets secondaires. C'est pourquoi nous avons réalisé un essai clinique pour vérifier si l'administration d'hélium dans les bronchiolites sévères à VRS pouvait diminuer le recours à l'intubation trachéale. Nous retrouvons une différence entre les deux groupes d'enfants en ce qui concerne le recours à l'intubation et le score de détresse respiratoire, non significative en raison du faible nombre d'enfants. Les résultats globaux de l'étude méritent d'être connus.

MOTS-CLEFS

Hélium. Bronchiolites sévères. Virus Respiratoire Syncitial.